

Современные возможности позитронно-эмиссионной томографии в онкологии

М.С. Рудас, В.А. Манукова, В.Б. Сергиенко, Г.Г. Матякин

ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является методом функциональной томографии и обладает возможностью визуализировать *in vivo* распределение различных радиофармпрепаратов. 18F-фтор-2-дезоксид-глюкоза (ФДГ), являющаяся аналогом глюкозы, наиболее часто используемый при ПЭТ исследованиях препарат. Его накопление в опухолевых клетках прямо пропорционально уровню метаболизма глюкозы. Поскольку метаболизм в злокачественных опухолях повышен в разы, ПЭТ легко может их визуализировать, что делает этот метод важным в определении стадии опухоли, рецидивов, а также мониторинге проводимого лечения при различных злокачественных опухолях.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, определение стадии опухоли, мониторинг терапии, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Positron emission tomography (PET) is a functional diagnostic imaging technique, which can accurately measure *in vivo* distribution of a variety of radiopharmaceuticals. F-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG), an analogue of glucose, is the most commonly used radiotracer in PET imaging. The FDG uptake in tumor cells is directly proportional to glucose metabolism in the cells. Since glucose metabolism is increased several folds in the malignant tumors, PET images show preferential higher FDG uptake in malignant cells as compared to normal cells. PET FDG has been found to be useful in the initial staging, detection of recurrent disease and monitoring the response to the therapy in a variety of malignancies.

Key words: malignancies, tumor staging, therapy monitoring, positron emission tomography (PET).

Первый позитронно-эмиссионный томограф, использующий современные принципы регистрации данных и реконструкции изображений, был создан в 1973г. (всего лишь на год позже рентгеновского компьютерного томографа) и использовался для разработки основ метода, а когда в 1974г. появился томограф для исследований человека, были получены изображения мозгового кровотока и метаболизма глюкозы. Первая работа по клиническому применению ПЭТ с 18F-фтор-2-дезоксид-глюкозой (ФДГ) была опубликована в 1977г. Сначала ПЭТ в основном использовалась в научно-исследовательских целях, а в 80-х годах уже сотни публикаций были посвящены вопросам нейроонкологии, [2] эпилепсии, травмы и смерти мозга, сосудистой патологии (включая инсульты), психиатрии, деменциям (дифференциальная диагностика болезни Альцгеймера, фронто-темпоральной и сосудистой деменций), болезням Паркинсона и Геттингтона, а также картированию рецепторных систем мозга и исследованиям организации обеспечения мозговой деятельности. Со временем, когда стали появляться работы с исследованием большого количества пациентов, а также в результате появления новых возможностей КТ и МРТ, развеялись многие иллюзии и обозначились достаточно четкие (на сегодняшний день) показания для ПЭТ исследований при заболеваниях головного мозга. Это дифференциальная диагностика деменций [9], локализация очага при височной эпилепсии перед хирургическим лечением, оценка степени злокачественности менингиом, а также дифференциальная диагностика продолженного роста глиом и лучевого некроза [3] (с мечеными аминокислотами).

Начало применения ПЭТ в общей онкологии в режиме исследования «всего тела» относится к 1991г., и в первой обзорной публикации того же года отмечается целесообразность применения ПЭТ для оценки эффектив-

ности терапии. Тогда и наступила эра ПЭТ исследований в онкологии, во многом это произошло благодаря ФДГ, поскольку снижение дифференцировки опухоли и ускорение ее роста приводит к переходу от окислительного метаболизма к анаэробному гликолизу и сопровождается увеличением утилизации глюкозы. Значительный недостаток этого препарата, несмотря на его высокую чувствительность – способность накапливаться не только в опухолях и метастазах, но и в клетках воспаления, таких как макрофаги, гранулоциты и лейкоциты, что порой вызывает серьезные трудности в разграничении этих патологий. Однако несмотря на это, около 70% всех ПЭТ исследований в мире приходится на долю онкологических с ФДГ. В настоящее время в Европе более 350 ПЭТ томографов, в США – более 2000 (в 1991г. в Европе их было 7), а показания к использованию этого метода при различных видах злокачественных опухолей возрастают из года в год.

Для правильной интерпретации изображений необходимо знать, как распределяется препарат в норме и учитывать варианты его физиологического накопления [11]. Мышцы в состоянии физиологического напряжения накапливают препарат, поэтому рекомендуется избегать физических нагрузок накануне и в день исследования, важен отдых пациента перед обследованием и поддержание состояния полного покоя и молчания после инъекции препарата в течение всего периода его распределения в организме (не менее часа). Чаще накопление препарата в работающих мышцах симметричное, их характерная анатомическая форма в сочетании с локализацией может не создавать трудностей в их распознавании, однако нередко встречающееся очаговое накопление, особенно в области шеи и гортанных, участвующих в фонации мышц, может послужить причиной диагностических ошибок.

Поскольку ФДГ выводится почками, то очень интенсивное накопление препарата отмечается в их чашечно-лоханочной системе, мочеточниках и мочевом пузыре, поэтому визуализация опухолей, исходящих из этих органов, крайне сложна, кроме этого, возможны трудности в оценке состояния матки и яичников, связанные с циклическими изменениями.

В норме метаболизм также может быть высоким и в яичках, причем без четкой корреляции с возрастом.

Диффузное накопление препарата, на фоне которого опухоль становится нечеткой, иногда наблюдается в молочных железах, особенно перед началом цикла, при приеме эстрогенных препаратов и в начале менопаузы.

Накопление в костном мозге может быть значительно выраженным и создавать трудности при дифференциальной диагностике специфического поражения и реактивных изменений (после химиотерапии или при анемии другого генеза, а также при применении colony-stimulating factor), а у детей и молодых пациентов после химиотерапии можно также видеть изображение тимуса.

Всегда наблюдается поглощение препарата лимфоидной тканью головы и шеи, но в норме эти очаги обычно симметричны, хотя могут создать трудности, если там локализована опухоль.

Однако наибольшие диагностические сложности представляет оценка желудочно-кишечного тракта, обусловленные перистальтикой, а также захватом препарата слизью и бактериальной флорой. Желудок визуализируется более чем у половины пациентов, реже целиком, чаще в области свода и выходного отдела. Накопление в кишечнике, чаще в ободочной кишке, отмечается практически у всех больных за редким исключением и требуется достаточный опыт, чтобы дифференцировать очаговое физиологическое накопление в кишечнике от патологического очага. Из этого следует, что ПЭТ не должен использоваться для диагностики первичных опухолей этих локализаций, может быть, за исключением опухолей тонкой кишки. Реже отмечается накопление препарата по ходу пищевода, обычно после лучевой терапии, а очаг в области пищеводно-желудочного перехода обычно обусловлен рефлюкс-эзофагитом.

В дополнение к визуальной оценке изображений используется еще и упрощенная количественная оценка метаболизма- standardized uptake value (SUV-стандартизированный уровень накопления), представляющий индекс накопления ФДГ в ткани, который вычисляется путем нормализации концентрации ФДГ к введенной активности на грамм массы тела. Ранее существовало мнение, что пороговое значение этого показателя, равное 2.5, может разграничивать злокачественные и доброкачественные новообразования, т.е. очаги с более высоким уровнем накопления следует расценивать как злокачественные, с более низким- доброкачественные. Однако в настоящее время ценность этого показателя большинством исследователей поставлена под сомнение. В нашей практике нам неоднократно встречались очаги воспаления с высокими уровнями накопления и метастазы со значением SUV около 1.0. Поэтому этот показатель в настоящее время мы используем в основном для оценки эффективности терапии.

Основные показания к ПЭТ исследованиям:

– определение стадии процесса до лечения,

– выявление рецидива с последующим рестадированием,

– оценка эффективности терапии,

Ограничения метода:

– относительно низкая по сравнению с КТ и МРТ разрешающая способность (7–8 мм на наших томографах, 3–4 мм на современных моделях), что делает невозможным визуализацию более мелких очагов,

– некоторые гистологические типы опухолей, такие как бронхоальвеолярный рак легкого, гепатоцеллюлярная карцинома, светлоклеточный рак почки, карциноидные опухоли, медуллярный рак щитовидной железы могут быть ФДГ негативными. Очень редко можно увидеть накопление препарата в опухоли предстательной железы, однако это не распространяется на ее метастазы. Выше уже упомянулись первичные опухоли ЖКТ и мочевого пузыря [6],

– трудность, а иногда и невозможность дифференцировать опухоли и воспалительные процессы [8] (например, рак легкого и туберкулез). Для этого можно использовать повторное отсроченное исследование- не ранее чем через 3 часа после введения препарата- и сравнить 2 значения SUV. В очагах воспаления этот показатель должен снизиться или остаться на прежнем уровне, а в злокачественной ткани возрасти [4, 7]. На практике все оказывается не так просто. До сих пор неясно, насколько должна измениться величина, по данным разных авторов разброс показателей от 5 до 30%. Наши собственные данные также пока не позволяют высказаться определенно, поскольку в нескольких случаях мы имели как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты,

– из-за отсутствия четких анатомических ориентиров часто невозможна точная локализация очага в брюшной полости и на границе органов (например, легкое- средостение, легкое- ребра- мягкие ткани) и в связи с этим оценка распространенности опухоли. Но эта проблема может быть решена при использовании ПЭТ/КТ.

Определение стадии процесса.

Стадия T.

Преимущество ПЭТ-высокое соотношение очаг-фон. Если есть гиперметаболический очаг, то часто он может быть виден даже на расстоянии. При проведении КТ или МРТ всего тела визуализируется огромное количество анатомических структур, что существенно осложняет работу радиолога – существует возможность из-за избытка структурной информации пропустить патологию. Кроме этого, не всегда присутствуют признаки злокачественности, применение контрастного усиления также не всегда приводит к уверенному диагнозу.

Стадия N.

Оценка состояния регионарных лимфоузлов возможна и при ультразвуковом исследовании, и при КТ. Но необходимо учитывать, что, по имеющимся данным, до 40% метастазов находятся в лимфатических узлах размером около 1 см [1] что ограничивает чувствительность этих методов. При ПЭТ, как правило, метастазы в лимфоузлы

диагностируются легко, а ограничения метода известны: размеры очага, невозможность его точной локализации в брюшной полости, малом тазу и дифференциальная диагностика с реактивными лимфоузлами. Малоинтенсивные и часто двусторонние небольшие фокусы накопления препарата в корнях легких часто встречаются у пациентов среднего возраста и пожилых, а также у курильщиков и могут являться результатом хронического бронхита [5]. Однако подобные находки представляют существенные диагностические трудности, принимая во внимание возможность возникновения метастазов с низким уровнем накопления препарата. Сходная ситуация возникает и при локализации очагов в области шеи и в окологлоточной области, которые могут указывать не только на распространенность онкологического процесса, но и быть результатом воспалительных явлений в носоглотке или полости рта. Несмотря на это, известно, что ПЭТ-ФДГ превосходит по чувствительности и специфичности другие методы лучевой диагностики.

Стадия М.

ПЭТ позволяет за одно исследование оценить наличие отдаленных метастазов практически любой локализации с учетом вышеперечисленных ограничений, причем некоторые из них нивелируются при проведении исследований на современном ПЭТ/КТ.

Мониторинг лечения.

Критерий ответа на терапию по данным КТ- уменьшение размеров опухоли (лимфоузлов и их конгломератов), что происходит в течение достаточно длинного периода времени, иногда месяцев. ПЭТ же оценивает не размеры образований, а уровень метаболизма в них, что определяется при измерении SUV, который при адекватном подборе химиотерапии и ответе опухоли на лечение снижается очень быстро [10]. Так, например, по данным литературы, у больных лимфомой Ходжкина это может происходить уже на 2–5 сутки от начала лечения [12]. Имеется достаточно и собственных динамических наблюдений пациентов с этой патологией, когда уже после двух курсов применения схемы BEACOPP, имевшиеся ранее гиперметаболические очаги исчезали полностью, что можно расценивать как полный метаболический ответ. Такая быстрая реакция является и хорошим прогностическим признаком, по данным разных авторов, 5-летняя выживаемость доходит до 90%. О частичном метаболическом ответе на терапию можно говорить в тех случаях, когда SUV снижается на 25% (по данным некоторых авторов на 50%). Оценивать эффективность лучевой терапии сложнее, поскольку довольно рано возникают осложнения воспалительного характера, поэтому

повторное ПЭТ исследование не рекомендуется ранее 6 недель после завершения лечения.

Исследования последних лет направлены на более глубокое понимание биологических механизмов пролиферации клеток, проблем ангиогенеза, причин нарушения естественных процессов апоптоза, экспрессии рецепторов в опухолях. Конечной целью этих работ является создание принципиально новых методов лечения онкологических заболеваний. Для решения поставленных задач на молекулярном уровне разрабатываются новые классы радиофармпрепаратов для ПЭТ на основе пептидов, моноклональных антител и их фрагментов, эпидермальных факторов роста опухоли, гормонов, медиаторов и в недалеком будущем мы можем получить возможность использовать новые, специфические для разных типов опухолей, препараты.

Выводы

ПЭТ является мощным методом для исследований в онкологии.

ПЭТ имеет свою четко определенную нишу, т.е. способен решать определенный класс задач, однако в этом классе он незаменим.

Литература

1. Гранов А.М., Тютин Л.А., Глостанова М.С. и др.// *Вопросы онкологии*. – 2003, №5. – С. 563–573.
2. Медведев С.В., Бехтерева Н.П., Костеников Н.А., Рудас М.С. и др.//*Вопросы нейрохирургии*. – 1996, №1. – С. 20–32.
3. Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л., Рудас М.С. и др.//*Медицинская визуализация*. – 2001. – С. 67–74.
4. Alkhalaf K., Bural G., Kumar R., Alavi A.//*Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2008. – Vol. 35. – P. 246–252.
5. Bar-Shalom R., Kagna O., Israel O., Guralnik L.//*Cancer*. – 2008. – Vol. 113. – P. 3213–3221.
6. Fletcher J.W., Djulbegovic B., Soares H.P. et al.//*J. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 49. – P. 480–508.
7. Konishi J., Yamazaki K., Tsukamoto E. et al.//*Respiration*. – 2003. – Vol. 70. – P. 500–506.
8. Larson S.M.//*J. Nucl. Med.* – 1994. – Vol. 35. – P. 1653–1655.
9. Petrella J.R., Coleman R.E., Doraiswamy P.M.//*Radiology*. – 2003. – Vol. 226. – P. 315–336.
10. Paolini R., Rampin L., Rodella E. et al.//*Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.* – 2007. – Vol. 10. – P. 87–90.
11. Von Schulthess G.//*Lippincot Williams & Wilkins*. – 2008.
12. Zhao J., Qiao W., Wang C., Wang T., Xing Y.//*Hematology*. – 2007. – Vol. 12. – P. 423–430.